

RC-1/LV2004/00005

Best Available Copy

REC'D 10 AUG 2004
WIPO PCT

LV 04 / 00005



LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE
Patent Office of the Republic of Latvia

APLIECĪBA
Certificate

Pieteikuma Nr.
Application No. P - 03 - 87

Apliecinām, ka šeit pievienotie dokumenti ir nākamajā lapā aprakstītā Latvijas Republikas Patentu valdē iesniegtā pieteikuma dokumentu precīzas kopijas:

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia



Latvijas Republikas Patentu valdes direktora uzdevumā
For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Strautzele".

M. Strautzele
Valsts reģistru un dokumentācijas departamenta direktore
Director of Department of State Registers & Documentation

Rīgā, 2004. gada 16. jūlijā

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE

Rīga, Cītadeles iela 7(70)
✉ Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV 1010 Latvija

Telefons: 7027619
Fax +371 7027690

APLIECĪBAS 2. LAPA

Sheet 2 of the Certificate

IZRAKSTS NO REĢISTRA

Extract of Register

Mūsu šifrs
P-03-87

Mūsu datums
04.08.2003

(21) Pietekuma numurs:
Application number:

P-03-87

(22) Pietekuma datums:
Date of filing :

2003. gada 04. augusta

(71) Pieteicējs(i):
Applicant(s):

Publiskā akciju sabiedrība "GRINDEKS"; Krustpils iela 53,
Riga LV-1057, LV

(54) Izgudrojuma nosaukums:
Title of the invention:

3-(2,2,2-Trimetilhidrazinil)propionāta nehigroskopiskie sāli,
to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz
to bāzes

IZRAKSTA BEIGAS
End of Extract



SAJEMŠANAS DATUMS	SAJEMŠANAS Nr. <i>P - 03 - 87</i>	[21] PIETEIKUMA Nr.
[22] PIETEIKUMA DATUMS	[51] ISK INDEKSI	TRŪKSTOŠO DOK. SAJEMŠANAS DATUMS PAPILDINĀJUMU SAJEMŠANAS DATUMS

**LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDEI**

Citadeles iela 7 / 70, Rīga
Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV-1010, Latvija.
Tālr.: +371 7027676
Fakss: +371 7027690

IESNIEGUMS
PAR PATENTA PIEŠĶIRŠANU
IZGUDROJUMAM
PATENT
APPLICATION
PIETEIKUMA ŠIFRS
(JA VĒLAMS) [PG/PT-MILD-1]

[54] UZ PIEVENO TO DOKUMENTU PAMATA LÜDZU PIEŠĶIRT PATENTU IZGUDROJUMAM AR NOSAUKUMU

3-(2,2,2-Trimetilhidrazinij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas paņēmiens
un farmaceutiskās kompozīcijas uz to bāzes.

[71] IZGUDROJUMA PIETEICĒJS/PIETEICĒJI (PAREDZAMAIS PATENTA ĪPAŠNIEKS/ĪPAŠNIEKI)
(JURIDISKĀM PERS. – UZŅĒMUMA NOSAUKUMS; FIZISKĀM PERS. – VĀRDS, UZVĀRDS)
Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"
Reģ.Nr.000303493

DZĪVES / ATRAŠANĀS VIETA, VALSTS (KODS)
Krustpils 53, Rīga, LV-1057,
Latvija (LV)

LÜDZU NOTEIKT IZGUDROJUMA PRIORITĀTI

KONVENCIJAS PRIORITĀTE

[31] DOK. Nr.

[33] VALSTS (KODS)

[32] DATUMS

IZSTĀDES PRIORITĀTE; DOKUMENTA VEIDS

[23] DATUMS

[72] IZGUDROTĀJS / IZGUDROTĀJI
(VĀRDS, UZVĀRDS)
Ivars Kalviņš

Anatolijs Birmans

DZĪVES VIETA, VALSTS (KODS)

Lībiešu iela 25, Ikšķile, Latvija
(LV)

Ozolciema iela 46/3-15, Rīga,
Latvija (LV)

IZGUDROJUMA APRAKSTS

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas
paņēmiens un farmaceutiskās kompozīcijas uz to bāzes.**

Izgudrojums attiecas uz nehigroskopiskiem 3-(2,2,2-
 5 trimetilhidrazīnij)propionāta sājiem ar kopējo formulu, X
 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, kur X ir skābju anjons kas izvēlēts no grupas, sastāv
 no skābā orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta
 un/vai skābā pamoāta, orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-
 trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un
 10 palielināta termiskā izturība. Šis izgudrojums attiecas arī uz šādu sāļu iegūšanas
 paņēmienu un uz farmaceutiskajām kompozīcijām, kas satur šos sāļus.

3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts ir atklāts ASV patentā Nr.4481218.

Ir labi zināms, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts tā dihidrāta formā
 (šī viela pazīstama ar starptautisko nepatentēto nosaukumu Meldonium), tiek plaši
 15 lietots kā viela, kas regulē karnitīna un gamma-butirobetaīna koncentrāciju
 attiecības organismā un tādējādi arī tauksābju beta-oksidācijas ātrumu (*Dambrova
 M., Liepinsh E., Kalvinsh I.* Mildronate: cardioprotective action through carnitine-
 lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-
 279. *Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B.* The use of partial fatty acid oxidation
 20 inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. –
 Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).

Pateicoties šīm īpašībām, Meldonium (ar reģistrētu preču zīmi
 „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®”) tiek plaši lietots medicīnā
 25 kā antišēmisks un stressprotektīvs līdzeklis pie dažādām sirds asinsvadu
 saslimšanām un citām patoloģijām, kas saistītas ar audu išemizāciju. (Р.С.Карпов,
 О.А.Кошельская, А.В.Врублевский, А.А.Соколов, А.Т.Тепляков, И.Скарда, В.Церве,
 Д.Клиндаре, А.Витолс, У.Калниньш, И.Калвиньш, Л.Матвея, Д.Урбане. Клиническая
 эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной
 недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000 ,
 30 Vol.6, - P.69-74.) (angliski: R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky,

A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000 , Vol.6, - P.69-74.)

5 Tomēr viens no galvenajiem šīs darbīgās vielas trūkumiem ir tas, ka Meldoniums, kas kristāliskā formā ir dihidrāts, ir samērā higroskopisks savienojums. Meldoniuma dihidrāta masa jau pēc 24 stundām 100% mitrumā uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 10% un viela izveido sīrupu.

10 Diemžēl, Meldoniums nav arī īpaši termiski stabīla viela, jo sildot tas ātri zaudē kristālhidrāta veidā saistīto ūdeni. Savukārt bezūdens Meldoniuma forma ir nestabīla un ekstrēmi higroskopiska. Šādā formā šīs savienojums ātri iekrāsojas un iegūst specifisku nepatīkamu smaržu. Tātad, Meldoniuma kristālhidrāta higroskopicitāte un termiskā nestabilitāte ir būtisks šīs vielas trūkums, kas ierobežo iespējas no šī savienojuma izgatavot dažadas perorālās un ārējas pielietošanas 15 ārstnieciskās formas. Pie tam Meldoniuma kristālhidrāts aktīvi zaudē ūdeni jau pie 40-45°C. Tas nozīmē, ka dotā preparāta ārstnieciskās formas, ja tās satur Meldoniuma kristālhidrātu, zemēs ar karstu klimatu ir visai grūti ilgstoši uzglabāt.

20 Tā kā Meldoniuma kristālhidrāts nav īpaši piemērots zāļu formu izgatavošanai, tad šī izgudrojuma mērķis bija atrast Meldoniuma citas farmakoloģiski akceptējamas savienojumu formas, kuras būtu nehigroskopiskas un ilgstoši uzglabājamas jebkurā klimatiskajā zonā.

25 Ir zināms, ka aminoskābju betaīnu sāļi parasti ir samērā noturīgas vielas. Tāpat ir zināms, ka šie sāļi labi šķīst ūdenī, un sāļu iegūšanai izvēloties farmakoloģiski akceptējamas skābes, šo sāļu bioloģiskā iedarbība parasti neatšķiras no to veidojošā izejas savienojuma iedarbības.

Tomēr Meldoniuma sāļi kā ar vienbāziskām, tā divbāziskām, tā arī trīsbāziskām farmaceitiski akceptējamām skabēm ir tikpat higroskopiski vai pat vēl higroskopiskāki nekā pats Meldoniuma dihidrāts. Pie tam daudzi no tiem vispār nav iegūstami kristāliskā formā, jo veido stiklveida masas ar dažādu ūdens saturu tajos.

Higroskopiski ir kā stipru, tā vāju skābju sāļi, tādi kā Meldoniuma sulfāts, hidrogenhlorīds, acetāts, laktāts, citrāts, fumarāts, malonāts, maleināts, tā arī daudzu citu farmaceutiski akceptējamu skābju sāļi. Līdz ar to šo sāļu lietošanai farmaceutisko kompozīciju izgatavošanai nav priekšrocību attiecībā uz Meldoniuma dihidrātu.

Pārsteidzošā kārtā mēs negaidīti atklājām, ka šajā ziņā izņēmums ir dažu farmaceutiski akceptējamo daudzbāzisko skābju Meldoniuma skābie sāļi, kas izrādījās praktiski nehigroskopiski, kaut arī labi šķīst ūdenī. Mēs atklājām, ka šie savienojumi ir arī ļoti stabili, ilgstoši uzglabājot tos kā istabas temperatūrā, tā arī pie temperatūrām vismaz līdz 50 grādiem pēc Celsija. Tāpat negaidīti izrādījās, ka arī tāda visai specifiska vienbāziskā skābe kā orotskābe, arī veido nehigroskopisku Meldoniuma sāli. Termiski izturīgāki par Meldoniuma dihidrātu izrādījās vairums no patentējamiem sāļiem.

Meldoniums arī no šiem sāļiem pie perorālas lietošanas uzsūcas labi, un tāpēc šie sāļi ir daudz piemērotāki dažādu zāļu formu izgatavošanā nekā higroskopiskais un termiski labīlais Meldoniuma dihidrāts. Tas bija visai negaidīts atklājums, jo nebija nekāda teorētiska pamatojuma, kāpēc mēs varētu sagaidīt, ka daudzbāzisko skābju Meldoniuma skābajiem sāļiem vai orotātam vajadzētu atšķirties no citiem sāļiem pēc to higroskopicitātes, jo arī tie labi šķīst ūdenī.

Šo sāļu iegūšanai var lietot sekojošus paņēmienus. Meldoniuma dihidrātu izšķīdina ūdenī vai citā piemērotā šķīdinātājā un tam pievieno ekvimolāru daudzumu daudzbāziskas skābes, kas izvēlēta no rindas, kas sastāv no fumārskābes, fosforskābes, sērskābes, asparagīnskābes, citronskābes, pienskābes, maleīnskābes, skābeņskābes vai orotskābes (pēdējo nem pusmolārā daudzumā) un maisa pie temperatūras no 20 līdz 50 grādiem pēc Celsija līdz izveidojas attiecīgā sāls. Otrajā tehnoloģiskajā stādijā Meldoniuma sālus ietvaicē līdz sausam vai liofilizē, ja tas nepieciešams. Trešajā tehnoloģiskajā stādijā, ja nepieciešams, iegūtos sālus pārkristalizē no piemērota šķīdinātāja.

Minētos sālus var iegūt arī no Meldoniuma ražošanas pusprodukta – 3(2,2,2,-trimetilhidrazinij)propionāta metil vai etilēstera attiecīgajiem sāļiem, pirmajā tehnoloģiskajā tos sildot ūdens vai ūdens – spirta šķidumos ar attiecīgajām skābēm un tālāk apstrādājot, izdalot un attīrot analogi pirmajam iegūšanas paņemienam.

5 Sekojoši, bet nelimitējoši piemēri ilustrē dažu Meldoniuma sāļu iegūšanu atbilstoši šim izgudrojumam.

Vispārējā sāļu iegūšanas metode no Meldoniuma dihidrāta. Meldoniuma dihidrātu un-skābi maisot izšķidina nelielā daudzumā ūdens pie 40-50°C. Iegūto šķidumu ietvaicē vakuumā pie 40-50°C. Iegūtajai masai (visbiežāk tas ir viskozs sīrups) pievieno acetonu vai acetonitrili un saberž. Izkritušo kristālisko masu maisa acetonā vai acetonitrilā vairākas stundas, filtrē, mazgā ar acetonu vai acetonitrili, žāvē vakuumā istabas temperatūrā.

Paraugu higroskopiskuma testi tika veikti nosakot H₂O saturu pirms testa un pēc 24 stundām 100% mitrumā (uzglabājot slēgtā traukā virs ūdens). Meldoniuma 15 dihidrāts šādos apstākļos 24 stundu laikā piesaista 10% ūdens (pēc masas pieauguma). Ūdens saturs tika noteikts titrējot pēc Fišera metodes, bet gadījumos, kad viela izplūst - pēc parauga masas pieauguma.

Patentējamo izgudrojumu ilustrē, bet neierobežo sekojoši sāļu piemēri, kas iegūti pēc augšminētā paņemiena:

20 **Meldoniuma orotāts (1:1).** T_{kuš} 211-214°C. ¹H NMR spektrs (D₂O), δ, ppm: 2.56 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.29 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.18 (1H, s, –CH=). Atrasts, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Aprēķināts, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53. Sākotnējais H₂O saturs paraugā 0.3919%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

25 **Meldoniuma fosfāts (1:1).** T_{kuš} 158-160°C. ¹H NMR spektrs (D₂O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺) Atrasts, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33 Aprēķināts, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47. Sākotnējais H₂O saturs paraugā 0.0762%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

Meldoniuma fumarāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 140-142°C. ^1H NMR spektrs, δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2); 3.29 (2H, t, CH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.72 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Aprēķināts, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.18%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

Meldoniuma oksalāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 123-125°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 40,86; H 6,82; N 11,78. Aprēķināts, %: C 40,68; H 6,83; N 11,86. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.1661%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 3.1211%.

Meldoniuma maleāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45,93; H 6,95; N 10,65. Aprēķināts, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.387%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 4.6844%.

Meldoniuma orotāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 148-150°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=$). Atrasts, %: C 42,34; H 7,45; N 17,41. Aprēķināts, %: C 42,14; H 7,49; N 17,35. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 7,6175%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 6,4%).

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 2:1; $\times\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, 2 \times CH_2COO^-); 3.26 (4H, t, 2 \times NCH_2); 3.35 (18H, s, 2 \times Me_3N^+); 3.98 un 4.31 - divi zemas intensitātes singleti, mukskābes protoni. Atrasts, %: C 42,13; H 7,58; N 10,77. Aprēķināts, %: C 41,53; H 7,75; N 10,76. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 3,0414%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 7,6830%.

Meldoniuma pamoāts (1:1; $\times \text{H}_2\text{O}$). Meldoniuma dihidrātu (5,46 g, 30 mmol) un pamojskābi (5,82 g, 15 mmol) sajauc ar ūdeni un acetonu (15 + 15 ml), iegūto suspenziju ietvaicē, atlikušajai viskozai masai pielej klāt 30-40 ml toluolu, saberž un atkārtoti ietvaicē. Ja atlikums nav pietiekami sauss, apstrādi ar toluolu 30 atkārto.

-6-

$T_{\text{kuš}}$ 128-133°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (DMSO-d_6), δ , ppm: 2.41 (2H, t, CH_2COO^-); 3.14 (2H, t, CH_2N); 3.25 (9H, s, Me_3N^+); 4.75 (2H, s, $-\text{CH}_2-$ _(pam.)); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Atrasts, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Aprēķināts, %: C 63,07; H 5,84;

5 N 5,07. Sākotnējais H_2O saturs 1.71%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 9%.

Meldoniuma sulfāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 180-182°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.30 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$). Atrasts, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Aprēķināts: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 0.313%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 11.8%.

10 **Meldoniuma dihloroacetāts (1:1).** $T_{\text{kuš}}$ 86-88°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-\text{CHCl}_2$). Atrasts, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Aprēķināts: C 34.92; H 5.86; N 10.18. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.17%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 12%.

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 1:1). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.71 and 3.98 - divi zemas intensitātes singleti, mazšķistošas mukskābes protoni. Atrasts, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Aprēķināts, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.98%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 12.8%.

20 **Meldoniuma fumarāts (2:1).** $T_{\text{kuš}}$ 156-158°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.53 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{mildr.})}$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{mildr.})}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 6.65 (2H, s, $-\text{CH=CH}-$ _(fumārsk.)). Atrasts, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Aprēķināts, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.5136%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 13.4707%.

Meldoniuma 2-aminoetānsulfonāts (taurāts; 1:1; $\times 1.5\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{кус}}$ 190-193°C (ar sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.18-3.30 (4H, m, $\text{NCH}_{2(\text{мэлд.)}} + \text{CH}_{2(\text{таур.)}}^-$); 3.34 (9H, s, Me_3N^+); 3.42 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{таур.)})}$). Atrasts, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Aprēķināts, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

5 Sākotnējais H_2O saturs paraugā 9.4824%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 17.0854%.

Meldoniuma maleāts (2:1). $T_{\text{кус}}$ 104-106°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.54 (4H, t, CH_2COO^-); 3.30 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.42 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Aprēķināts: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.3595%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

10 **Meldoniuma L-(+)-aspartāts (1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$).** $T_{\text{кус}}$ 146-148°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (2H, t, CH_2COO^-); 2.70-2.99 (2H, m, $\text{CH}_{2(\text{асп.)}}$) 3.27 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.95 (1H, dd, CHNH_2). Atrasts, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Aprēķināts, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33. Sākotnējais H_2O saturs 12.5%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

15 **Meldoniuma kreatināts (1:1; $\times 3\text{H}_2\text{O}$).** $T_{\text{кус}}$ 227-228°C (sadāl.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.03 (3H, s, $\text{NMe}_{(\text{креатин})}$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.92 (2H, s, $\text{NCH}_{2(\text{креатин})}$). Sākotnējais H_2O saturs 15.8%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

20 **Meldoniuma sulfāts (1:1).** $T_{\text{кус}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.62 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Aprēķināts: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.4189%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

Meldoniuma magnija sukcināts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 135-140°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ _(dzintarsk.)); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 36.66; H 7.28; N 8.37. Aprēķināts: C 37.23; H 6.87; N 8.68.

5 Sākotnējais H_2O saturs paraugā 10.1215%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

Meldoniuma magnija citrāts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$) (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 195-200°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96. Aprēķināts: C 36.34; H 6.10; N 7.06.

Sākotnējais H_2O saturs paraugā 9.45%; pēc 24 stundām 100% mitrumā izplūst.

Daudzi Meldoniuma sāji pat pēc vairākkārtīgas apstrādes ar sausu acetonu un ilgstošas stāvēšanas aukstumā veido viskozas sīrupa vai stiklveida masas, piemēram:

15 **Meldoniuma citrāts (1:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma citrāts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

20 **Meldoniuma sukcināts (1:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ _(dzintarskābe)); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

25 **Meldoniuma sukcināts (2:1).** ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ _(dzintarskābe)); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma adipināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2 \times \text{CH}_{2(\text{adip.})}$); 2.28-2.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_{2(\text{adip.})}$); 2.45 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.24 (4H, t, $2 \times \text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.34 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

-9-

Meldoniuma tartrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}_{(\text{vinsk.)}}$).

Meldoniuma laktāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}_{(\text{piensk.})}$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{mildr.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}_{(\text{piensk.})}$).

Šis izgudrojums attiecas arī uz farmaceitiskajām kompozīcijām, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no izgudrojumā minētajiem nehigroskopiskajiem Meldoniuma sāļiem un farmaceitiski akceptējamas cietās un (vai) šķidrās palīgvielas, kādas lieto zāļu formu izgatavošanā. Priekšroka tiek dota cietajām kompozīcijām, kuras ir piemērotas, lai izgatavotu orāli ievadāmas ārstnieciskās formas, kā arī sūrupiem un šķidumiem, kas satur patentējamos sāļus un palīgvielas.

Piemēram, viena no iespejamām farmaceitiskajām kompozīcijām, kas ilustrē doto izgudrojumu, ir sekojoša kompozīcija tablešu ražošanai:

Meldoniuma nehigroskopiskā sāls

15	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Ciete	mg 20
	Talks	mg 10
	Ca-stearāts	mg 1
	Kopā	mg 531

20 Kapsulu ražošanai piemērotas kompozīcijas sastāva ilustrācija ir sekojoša:

Meldoniuma nehigroskopiskā sāls

25	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Laktoze	mg 66
	Ciete	mg 26
	Talks	mg 7
	Ca-stearāts	mg 3
	Kopā	mg 602

-10-

Gadījumā, ja aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas injekciju veidā vai pilienu, sīrupa vai dzēriena veidā perorāli, farmaceitiskā kompozīcija satur Meldoniuma sāli pēc šī izgudrojuma pēc kopējā daudzuma 0,5 līdz 60% pēc svara un kādu no farmaceitiski pieļaujamiem šķīdinātājiem, piemēram - destilētu ūdeni, izotonisko, 5 glikozes vai buferšķīdumu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas tabletēs, kapletēs, dražejās, granulās, pulveros vai kapsulās, tās satur Meldoniuma nehigroskopisko sāli pēc kopējā daudzuma no 0,5 līdz 5 gr tabletē, kapletē, dražejā, kapsulā vai vienā porcijā pulvera vai granulu.

10 Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas transkutāni, to saturs ziedē vai plāksterī ir 0,5 -40 % pēc svara.

15

20

25

30

IZGUDROJUMA FORMULA

1. 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta sāļi ar kopējo formulu: $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no skābā orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta, un/vai skābā pamoāta, orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un palielināta termiskā izturība.
2. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais orotāts
3. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fumarāts.
4. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fosfāts.
5. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais oksalāts
6. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais maleāts
7. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais pamoāts
8. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta orotāts
9. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta galaktarāts
10. Sāļi ar kopējo formulu $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no sulfāta, dihoracetāta, skābā galaktarāta, fumarāta, taurāta, maleāta, skābā aspartāta, kreatināta, skābā sulfāta, magnija

sukcināta, skābā citrāta, citrāta, sukcināta, skābā sukcināta, adipināta, skābā tartrāta un laktāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazinij)propionāta dihidrāta ar palielinātu termisko izturību.

5 11. Farmaceutiska kompozīcija, kas atšķiras ar to, ka bez farmaceutiski pieļaujamām pildvielām un (vai) šķidinātājiem tā kā darbīgo vielu satur vismaz vienu 3-(2,2,2-trimetilhidrazinij)propionāta nehigroskopisko sāli pēc punkta 1.-10. 0,5-95% pēc svara.

10 12. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 11, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta perorālai vai sublingvālai ievadīšanai un tai ir tabletēs (ar vai bez pārklājuma), kapsulas, kapletes, daržejas, granulas, pulvera vai šķiduma forma, kura satur darbīgo vielu 0,1-5,0 gr pēc svara katrā tabletē, kapsulā, dražejā, granulu vai pulvera devā, vai arī tas ir 0,5-40% šķidums vai sīrups perorālai ievadišanai.

15 13. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 11 vai punkta 12, kas atšķiras ar to, ka farmaceutiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no vielu grupas, kas sastāv no stearīnskābes un tās sāļiem, laktozes, glikozes, saharozes, cietes, talka, augu eļļām, polietilēnglikoliem, mikrokristāliskās celulozes, aerosola, aromatizatoriem, garšvielām, krāsvielām, etilspirta un ūdens, kas nemitī atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

20 14. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta parenterālai ievadišanai un tai ir injekciju šķiduma forma, kas satur darbīgo vielu 5-40% pēc svara un farmaceutiski pieļaujamu šķidinātāju.

25 15. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 14, kas atšķiras ar to, ka farmaceutiski pieļaujamais šķidinātājs ir izvēlēts no šķidinātāju grupas, kas satur destilētu ūdeni, izotonisko šķidumu, buferšķidumu vai glikozes šķidumu, kas nemīti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

16. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas transkutānai ievadišanai un tai ir ziedes, krēma, gela, emulsijas, šķiduma vai plākstera forma, kas satur darbīgo vielu 0,5-40 % pēc svara un farmaceutiski pieļaujamas pildvielas.

17. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 16, kas atšķiras ar to, ka farmaceutiski pieļaujamas pildvielas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, konservantiem, emulgatoriem, stabilizatoriem, poraina polimēra materiāla, dimetilsulfoksīda, spirta un ūdens, kas nemitri atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

5

18. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas rektālai ievadīšanai supozitoriju vai mikroklizmu veidā, kas satur darbīgo vielu 0,5-40% pēc svara un farmaceutiski pieļaujamas pildvielas.

10

19. Farmaceutiska kompozīcija pēc punkta 18, kas atšķiras ar to, ka, farmaceutiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, ūdens, konservantiem, emulgatoriem un stabilizatoriem, kas nemitri atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

15

20. Sālu pēc punkta 1-10 iegūšanas paņēmiens, kas atšķiras ar to, ka patentējamos sālus iegūst no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta un attiecīgās farmaceutiski akceptējamās skābes, tos pie temperatūras no 20-50°C saaucot minimāli iespējamā daudzumā piemērota šķīdinātāja, kas izvēlēts no polāro šķīdinātāju grupas, kas sastāv no ūdens, acetona vai dimetilsulfoksīda, un pēc reakcijas beigām produktu izdalot un attīrot ar pazīstamiem tehnoloģiskiem paņēmieniem.

20

-14-

KOPSAVILKUMS

Aprakstīti jauni 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi un to iegūšanas
paņēmiens un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes. Sāļu kopējā formula ir
5 $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābes anjons ir izvēlēts no farmaceitiski
akceptējamu skābju grupas. Īpaši piemēroti dažādu ārstniecisko formu ražošanā ir
praktiski nehigroskopiskie skābie fumārskābes, fosforskābes, orotskābes,
skābeņskābes, maleīnskābes, pamoikskābes 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta
sāļi, kā arī 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta orotāts un galaktarāts.
10 Izgudrojumā aprakstītas arī jaunas farmaceitiskas kompozīcijas, kas satur
nehigroskopiskos 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sālus orālai, parenterālai,
subkutānai, transdermālai vai rektālai ievadišanai.

15

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.